INFORME DIÁRIO DE EVIDÊNCIAS | COVID-19 Nº62

BUSCA REALIZADA EM 1º DE JULHO DE 2020

APRESENTAÇÃO:

*O Informe Diário de Evidências é uma produção do Ministério da Saúde que tem como objetivo acompanhar diariamente as publicações científicas sobre tratamento farmacológico e vacinas para a COVID-19. Dessa forma, são realizadas buscas estruturadas em bases de dados biomédicas, referente ao dia anterior desse informe. Não são incluídos estudos pré-clínicos (*in vitro, in vivo, in silico*). A frequência dos estudos é demonstrada de acordo com a sua classificação metodológica (revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, coortes, entre outros). Para cada estudo é apresentado um resumo com avaliação da qualidade metodológica. Essa avaliação tem por finalidade identificar o grau de certeza/confiança ou o risco de viés de cada estudo. Para tal, são utilizadas ferramentas já validadas e consagradas na literatura científica, na área de saúde baseada em evidências. Cabe ressaltar que o documento tem caráter informativo e não representa uma recomendação oficial do Ministério da Saúde sobre a temática.*

ACHADOS:

FORAM ENCONTRADOS 14 ARTIGOS E 6 PROTOCOLOS

A pirâmide apresentada abaixo foi construída a partir do desenho experimental de cada estudo e não da qualidade metodológica de cada referência:

SUMÁRIO

VACINAS

REVISÃO NARRATIVA \ MÉXICO, ESTADOS UNIDOS E ÍNDIA

Os autores discorrem sobre estratégias terapêuticas e profiláticas baseadas em nanotecnologia no combate à COVID-19. A nanotecnologia atua de forma eficaz suprindo as limitações convencionais da terapêutica antiviral e biológica. Os nanocarreadores são mais efetivos e de forma segura bloqueiam as interações iniciais da glicoproteína *spike* viral com os receptores das células hospedeiras. A inteligência artificial e outras ferramentas de computação estão em uso para auxiliar o longo processo de descoberta e desenvolvimento de medicamentos contra o SARS-CoV-2. Uma outra estratégia terapêutica é o uso de anticorpos neutralizantes (nAbs) que têm como alvo a proteína S do vírus. A estreita similaridade de SARS-CoV-2 com SARS-CoV permite que os pesquisadores explorem a atividade de neutralização cruzada de (nAbs) desenvolvida para SARS-CoV contra infecção por SARS-CoV-2. Sobre o desenvolvimento de vacinas, o primeiro candidato já está em fase clínica e foram utilizadas estratégias de desenvolvimento acelerado e plataformas tecnológicas avançadas de vacinas: vírus atenuados e inativados, vetores virais replicantes e não replicantes, DNA e RNAm, partículas semelhantes a vírus e abordagem com proteínas recombinantes. Os candidatos de vacinas em estágio mais avançado e em fase de desenvolvimento clínico são: (Moderna) (NCT04283461)/ Ad5-nCoV; (CanSino Biologicals) (NCT04313127); (Inovio Pharmaceuticals) (NCT04336410); (*Shenzhen Geno- Immune Medical Institute*, China) (NCT04276896); (*Shenzhen Geno-Immune Medical Institute*, China) (NCT04299724); (COV001), *University of Oxford*, *England* (NCT04324606), BioNTech/Fosun Pharma/Pfizer(NCT04368728) (2020-001038-36). As nanopartículas podem ser preenchidas com uma ampla variedade de porções antigênicas (por aprisionamento físico ou conjugação química), e uma exibição antigênica correta a torna uma alternativa altamente relevante na área da vacina, quando comparada às abordagens convencionais. Uma das principais vantagens dos nanotransportadores de vacinas é o tamanho nanométrico, já que muitos sistemas biológicos, como vírus (incluindo SARS-CoV-2) e proteínas, também são nanométricos. As nanopartículas podem ser administradas por via oral, intranasal, subcutâneas e intramuscular. Uma ênfase especial é dada às nanopartículas adjuvantes da vacina (VANs), por aumentar a capacidade de superar a imunodeficiência em idosos e imunocomprometidos. Os autores trazem que nesta era da nanociência avançada, estão disponíveis todas as ferramentas para implementar essas tecnologias e desempenhar um papel de primeira linha no combate a essa pandemia.[1]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramentas para avaliar a qualidade metodológica de revisões narrativas. A revisão foi bem descrita com uma extensa revisão da literatura. Em uma análise crítica, observa-se que este manuscrito traz de forma detalhada o desenvolvimento terapêutico (vacina e medicamentos) com uma abordagem do uso da nanotecnologia como potencializador do sucesso da vacina COVID-19 em termos de eficácia e segurança.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

CORTICOIDES

REVISÃO SISTEMÁTICA RÁPIDA \ *BRASIL*

Nesta revisão rápida o objetivo foi identificar, avaliar sistematicamente e sumarizar as melhores evidências científicas disponíveis sobre os efeitos dos corticoides no manejo de pacientes com infecção por SARS-CoV-2 (COVID-19). Após o processo de seleção, foram identificados 16 coortes, um estudo quasi-experimental e 25 protocolos de pesquisa em andamento. As autoras concluem que o risco de viés dos estudos disponíveis foi considerado crítico e a eficácia e a segurança dessa intervenção para pacientes com infecção por SARS-CoV-2 ainda são consideradas limitadas. Dado os possíveis danos, o uso de rotina de corticoides deve ser evitado, a menos que seja indicado por outro motivo. Espera-se que os resultados dos ensaios clínicos randomizados em andamento possam reduzir esta incerteza para orientar a tomada de decisão. Deve-se apontar que o estudo RECOVERY, recém-publicado, não foi avaliado nesta revisão.[2]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, 12/16 critérios foram atendidos e 3 não foram aplicáveis, visto que não foi realizada metanálise. Como limitação, aponta-se a falta de registro prévio do protocolo utilizado para condução desta revisão.

TOCILIZUMABE

REVISÃO SISTEMÁTICA RÁPIDA \ *BRASIL*

O objetivo desta revisão sistemática rápida foi identificar, avaliar sistematicamente e sumarizar as melhores evidências científicas disponíveis sobre os efeitos do tocilizumabe no manejo de pacientes com infecção por SARS-CoV-2 (COVID-19). Foi realizada ampla busca nas bases eletrônicas. O processo de seleção dos estudos foi realizado por pares. Foram identificados nove coortes retrospectivos e cinco estudos caso-controle. Foram identificados também 35 protocolos de pesquisa em andamento. Doze avaliaram mortalidade ou sobrevida comparando as estimativas entre os grupos. No geral, a mortalidade foi menor no grupo tratado com TCZ em comparação ao grupo não tratado. Em modelo ajustado para alguns confundidores como idade, comorbidades e concentrações basais de proteína C-reativa (PCR), a sobrevida no grupo que recebeu TCZ foi significativamente maior quando comparada ao grupo que não recebeu o medicamento de interesse (HR = 0,035, IC95% 0,004–0,347). Os estudos não foram consistentes em relação a necessidade de ventilação mecânica, obtendo resultados contraditórios. Em relação à melhora clínica dos pacientes, um estudo sugeriu que até o 28º dia não houve diferenças significativas entre os grupos em relação ao percentual de pacientes com esse desfecho. Um estudo reportou uma média maior de dias de internação (17,9 dias) no grupo tratado com TCZ (n = 44) em comparação com o grupo controle (n = 50), porém esse achado não foi consistente com outros trabalhos. Em relação à necessidade de internação na UTI, alguns estudos reportaram que o grupo de pacientes tratado com tocilizumabe teve menores taxas de internação em unidades de terapia intensiva, relatando redução do risco desse desfecho (OR = 0,17). O tempo para negativação do exame de RT-PCR

para SARS-CoV-2 foi avaliado por apenas um estudo, o qual observou que não houve diferença entre os grupos. Sobre eventos adversos, enquanto um estudo não encontrou maiores riscos em pacientes que utilizaram TCZ, dois estudos reportaram maior incidência de eventos relacionados ao TCZ, em especial, superinfecção. O risco de viés dos estudos disponíveis foi considerado crítico. Até o momento, a eficácia e a segurança dessa intervenção para pacientes com infecção por SARS-CoV-2 ainda são consideradas limitadas. À exceção de um contexto de uso compassivo ou de pesquisa clínica, o uso do tocilizumabe não é indicado para o manejo de pacientes com COVID-19.[3]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, 12/16 critérios foram atendidos e 3 não foram aplicáveis, visto que não foi realizada metanálise. Como limitação, aponta-se a falta de registro prévio do protocolo utilizado para condução desta revisão.

HIDROXICLOROQUINA/CLOROQUINA E AZITROMICINA

REVISÃO SISTEMÁTICA RÁPIDA \ *BRASIL*

Foi desenvolvida uma revisão sistemática rápida para mapear e avaliar criticamente as melhores evidências existentes sobre o uso de hidroxicloroquina/cloroquina associado a azitromicina para COVID-19. Os 14 estudos incluídos representam: 1 ensaio clínico randomizado (ECR); 1 ensaio clínico não randomizado; 1 coorte prospectiva; 10 coortes retrospectivas. Ademais, existem 25 estudos clínicos em andamento. Em comparação com hidroxicloroquina isolada, a probabilidade de negativação da PCR em 3–6 dias foi significativamente maior no grupo com associação entre hidroxicloroquina e azitromicina (RR = 1,71, IC95%: 1,11 a 2,62, I2 0%), mas não demonstrou diferença significativa em comparação com não uso destas medicações (RR = 3,30, IC95% 0,67 a 16,23, I2 61%) com alta heterogeneidade. O uso de (hidroxi) cloroquina + azitromicina não apresentou diferença significativa quanto ao risco de morte, sem considerar ajustes por potenciais confundidores, em nenhuma das comparações avaliadas, com alta heterogeneidade nas análises. Ainda, em um ECR randomizado comparando pacientes em uso de altas doses versus dosagem mais baixa associada com azitromicina e ceftriaxona, observou-se uma taxa de mortalidade geral de 27,2% (IC95%: 17,9–38,2%). A mortalidade foi mais elevada em pacientes recebendo alta dose de cloroquina em comparação com baixa dose (39% *vs.* 15%), havendo uma associação significativa (OR = 3,6, IC95%: 1,2–10,6) em análise bruta, mas, ao ajustar pela idade, a associação perde significância (OR = 2,8, IC95% 0,9–8,5). Metanálise agrupando medidas de associação ajustadas não identificou diferença significativa entre tratamento com hidroxicloroquina ou cloroquina + azitromicina em comparação com não utilizar nenhuma destas intervenções, com alta heterogeneidade (HR = 1,35, IC95%: 0,95 a 1,93, I2 75%). Metanálise para mudança de QTc ≥ 60ms incluiu 3 estudos, na qual não se identificou diferença significativa para hidroxicloroquina/cloroquina + azitromicina em comparação com hidroxicloroquina isolada (HR = 1,41, IC95%: 0,55 a 3,59, I2 74%). A metanálise para risco de QTc ≥ 500ms, incluindo 3 estudos, não identifica diferença significativa entre uso de hidroxicloroquina + azitromicina em comparação com pacientes tratados apenas com hidroxicloroquina (RR = 1,41, IC95%: 0,63 a 3,17, I2 38%). A certeza da evidência foi considerada baixa para todos os desfechos incluídos. Os autores concluem que o benefício documentado da hidroxicloroquina/cloroquina e azitromicina

é bastante limitado. Até o momento, a eficácia e a segurança dessa intervenção para pacientes com infecção por SARS-CoV-2 ainda são consideradas incertas.[4]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, 12 de 16 critérios foram atendidos. As limitações da revisão foram: não haver protocolo a priori; a seleção e extração dos artigos não foi realizada por dois pesquisadores de maneira independente; e não foi investigada a possibilidade de viés de publicação.

FEBUXOSTATO

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO \ *IRÃ*

O objetivo deste ensaio clínico foi avaliar os efeitos do febuxostato (FBX) em comparação com a hidroxicloroquina (HCQ) sobre sintomas clínicos, exames laboratoriais e achados de tomografia computadorizada (TC) de tórax em pacientes ambulatoriais com sintomas moderados de COVID-19. Os pacientes foram designados para receber FBX ou HCQ por 5 dias. As variáveis medidas foram: necessidade de hospitalização, dados clínicos e laboratoriais, incluindo febre, tosse, frequência respiratória, nível de proteína C-reativa e contagem de linfócitos na admissão e após 5 dias de tratamento. Além disso, os achados da TC foram avaliados na admissão e 14 dias após o início do tratamento. Foram incluídos 60 participantes no estudo, com uma proporção de 1 para 1 nos grupos FBX e HCQ. Na admissão, febre (66,7%), tosse (87%), taquipneia (44,4%), dispneia (35%), valor elevado da PCR (94,4%) e envolvimento pulmonar de acordo com a TC do tórax (100%) foram documentados em pacientes incluídos com diferença insignificante entre os grupos FBX e HCQ. Febre, tosse e taquipneia foram significativamente mitigadas em ambos os grupos após cinco dias de tratamento, sem diferenças significativas entre os grupos. As porcentagens médias de comprometimento pulmonar foram reduzidas significativamente para 7,3% e 8% após 14 dias de tratamento com FBX e HCQ, respectivamente. Em pacientes ambulatoriais, adultos com infecção moderada por COVID-19, a eficácia do FBX e do HCQ não foi diferente em termos de resolução de manifestações clínicas, exames laboratoriais e achados de TC de pulmão. Os autores concluem, que este estudo sugere que o FBX é um tratamento alternativo a HCQ para a infecção por COVID-19 e pode ser considerado em pacientes com contraindicação à HCQ.[5]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta de avaliação de risco de viés da Cochrane para ensaios clínicos randomizados, o estudo tem risco de viés incerto a baixo. O viés de seleção é incerto, pois os autores mencionam que os sujeitos foram alocados por bloco, mas não mencionam como foi feita a alocação de cada sujeito em um determinado bloco. O risco de performance é incerto, pois em determinado momento os autores afirmam que se trata de um ensaio aberto, mas depois informam que nem os médicos, nem os pacientes sabiam quais medicamentos estavam sendo utilizados. Este estudo apresenta baixo risco de viés de detecção e atrito. Outras fontes de viés não foram relatadas. Além disso, deve-se apontar que o tamanho do amostral é muito baixo para que uma conclusão possa ser efetivamente tomada.

COLCHICINA

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO \ GRÉCIA, ESPANHA E ESTADOS UNIDOS

Neste estudo clínico prospectivo, randomizado e aberto o objetivo foi avaliar o efeito do tratamento com colchicina (CCN) nos biomarcadores cardíacos e inflamatórios e nos desfechos clínicos em pacientes hospitalizados com COVID-19. Para isso, pacientes hospitalizados com COVID-19 foram randomizados em uma alocação de 1:1, para tratamento médico padrão ou CCN com tratamento médico padrão. O estudo ocorreu em 16 hospitais terciários na Grécia. A dose utilizada de CCN foi de uma dose de carga de 1,5 mg seguida de 0,5 mg após 60 min e doses de manutenção de 0,5 mg duas vezes ao dia por até 3 semanas. Os principais desfechos avaliados foram: (1) concentração máxima de troponina cardíaca de alta sensibilidade; (2) tempo para a proteína C reativa atingir mais de 3 vezes o limite superior de referência; e (3) tempo para deterioração de 2 pontos em uma escala de estado clínico de 7 graus, variando de capacidade para retomar às atividades normais até morte. Os desfechos secundários foram (1) a porcentagem de participantes que necessitam de ventilação mecânica, (2) mortalidade por todas as causas e (3) número, tipo e gravidade de eventos adversos. Foram avaliados 105 pacientes, sendo 61 (58,1%) homens, idade média (intervalo interquartil) de 64 (54–76) anos, sendo 50 (47,6%) randomizados para o grupo controle e 55 (52,4%) para o grupo CCN. Os valores medianos (intervalo interquartil) de pico de troponina cardíaca de alta sensibilidade foram 0,0112 (0,0043–0,0093) ng/mL no grupo controle e 0,008 (0,004–0,0135) ng/mL no grupo CCN (p = 0,34). As concentrações médias máximas de proteína C-reativa mediana (intervalo interquartil) foram 4,5 (1,4–8,9) mg/dL *vs.* 3,1 (0,82–9,8) mg/dL (p = 0,73), respectivamente. A taxa de desfecho primário clínico foi de 14,0% no grupo controle (7 de 50 pacientes) e 1,8% no grupo CCN (1 de 55 pacientes) (odds ratio, 0,11; IC95%, 0,01–0,96; p = 0,02) O tempo médio de sobrevida livre de eventos (DP) foi de 18,6 (0,83) dias no grupo controle versus 20,7 (0,31) no grupo CCN (p = 0,03). Os eventos adversos foram semelhantes nos 2 grupos, exceto por diarreia, que foi mais frequente no grupo CCN do que no grupo controle (25 pacientes [45,5%] *vs.* 9 pacientes [18,0%]; p = 0,003). Os autores concluem que os participantes que receberam CCN apresentaram um aumento estatisticamente significativo no tempo de deterioração clínica. Não houve diferenças significativas na troponina cardíaca de alta sensibilidade ou proteína C-reativa.[6]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta de avaliação de risco de viés da Cochrane para ensaios clínicos randomizados, o estudo tem risco de viés incerto a moderado. O viés de seleção é incerto a alto, pois, os autores não mencionaram a forma de randomização, porém foi identificada a utilização de um processo aberto de randomização. O risco de performance é alto, pois trata-se de um estudo aberto. Este estudo apresenta risco de viés de detecção incerto e baixo viés de atrito. Outras fontes de viés não foram relatadas. Os autores apontam que a limitação mais importante é provavelmente o fato de que, devido ao número relativamente pequeno de eventos clínicos, a robustez estatística dos resultados é limitada, embora a diferença aritmética entre os dois grupos tenha sido notável. Além disso, o estudo não foi desenvolvido para detectar diferenças em eventos adversos raros. Reforçam que os achados devem ser interpretados com cautela.

HIDROXICLOROQUINA

COORTE \ ITÁLIA

Nessa coorte prospectiva, os autores avaliaram 150 pacientes com diagnóstico de COVID-19, que estavam sendo tratados com hidroxicloroquina (HCQ). Dentre os pacientes, 63% eram do sexo masculino, a mediana de idade era de 69 (IQR 57–81) anos, 46% apresentavam hipertensão e 19% diabetes. O tratamento com HCQ foi de 400 mg (97%), ou 600 mg (3%) por dia. Em 67% dos casos, a HCQ foi associada a lopinavir/ritonavir (Lop/r) (35%), azitromicina (AZ) (26%) ou Lop/r + AZ (6%). Um eletrocardiograma (ECG) de 12 derivações foi registrado após uma mediana de 5 (IQR 3–7) dias de tratamento. O intervalo QTc mediano no tratamento com HCQ foi de 433 (IQR 414–447 ms) , sem diferenças entre a monoterapia com HCQ e terapias combinadas com AZ e/ou Lop/r (p = 0,742). No geral, a proporção de pacientes com prolongamento do intervalo QTc considerado leve (460–479 ms) foi de 9%, intermediário (480–499) foi 4% e grave (≥ 500 ms) foi de 2%. Os autores relatam que alguns pacientes tiveram um ECG registrado antes do término do tratamento, ou seja, podem ter perdido o efeito máximo da droga no intervalo QTc. No entanto, o intervalo QTc não diferiu significativamente nas avaliações antes e após intervenções. Após um breve acompanhamento da terapia, nenhum evento arrítmico com risco de vida foi documentado. Como conclusão, os autores relatam que embora a última palavra sobre a segurança da HCQ no tratamento da COVID-19 venha de estudos randomizados, os resultados desse estudo sugerem que uma dose cumulativa de HCQ de 2 gramas acima de 5 dias, não leva a um prolongamento do QTc nos pacientes.[7]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 7 de 11 critérios foram atendidos. Como não houve grupo controle, principal limitação do estudo, dois critérios não eram aplicáveis. Além disso, fatores de confusão não foram identificados.

HIDROXICLOROQUINA

ESTUDO TRANSVERSAL \ PORTUGAL

O objetivo do estudo foi avaliar o efeito do tratamento crônico com hidroxicloroquina (HCQ) para outras condições médicas na incidência de infecção por SARS-COV-2. Foi utilizado o banco de dados eletrônicos do Serviço Nacional de Saúde português. Para serem considerados em tratamento crônico com HCQ, os casos precisavam ser prescritos com pelo menos 2 gramas de HCQ por mês, em média. Pacientes com pelo menos 6 meses em uso de corticosteróides e/ou imunossupressores foram considerados sob tratamento imunossupressor crônico. Analisou-se a prevalência do tratamento crônico com HCQ em todos os pacientes testados por PCR, comparando casos positivos para PCR com casos negativos para PCR. O primeiro caso de infecção por SARS-CoV-2 em Portugal foi registrado em 02/03/2020. Desde então, até o momento em que os dados foram analisados, 26.815 casos suspeitos foram confirmados por um teste de PCR positivo. No conjunto de pacientes com definição de caso, 1.292 receberam HCQ (pelo menos 2 gramas por mês) e 897 foram prescritos com corticosteróides

e/ou imunossupressores por pelo menos 6 meses. Pacientes positivos para SARS-CoV-2 eram mais velhos e mais frequentemente do sexo masculino do que pacientes negativos. A proporção de tratamento crônico com HCQ foi maior em pacientes negativos (0,36% *vs.* 0,29%, *p* = 0,04) e o inverso foi verdadeiro no tratamento crônico de corticosteróides e/ou imunossupressores (0,24% *vs.* 0,31%, *p* = 0,05). O odds ratio não ajustado de ser positivo para SARS-CoV-2 e ter tratamento crônico com HCQ foi OR = 0,79 (IC 95%: 0,63-0,99). A incidência de infecção por SARS-CoV-2 nos pacientes que receberam HCQ foi de 5,96%, enquanto nos demais pacientes foi de 7,45%. Após o ajuste para características demográficas e tratamento imunossupressor, a HCQ permaneceu independente e negativamente associado à infecção por SARS-CoV-2, OR ajustado = 0,51 (IC 95%: 0,37–0,70). O tratamento imunossupressor crônico foi associado positivamente à infecção por SARS-CoV-2 com RR = 2,06 (IC 95%: 1,51–2,82). Os autores concluem que o tratamento crônico com HCQ confere proteção contra a infecção por SARS-CoV-2.[8]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies*, 7 de 8 critérios foram atendidos. Uma vez que não há dados sobre a adesão dos pacientes aos tratamentos prescritos, somente as prescrições em si, a exposição não foi medida de forma confiável e reprodutível. Ademais, os autores apontam como grande limitação o fato de não terem informações sobre comorbidades dos pacientes, o que poderia ser um viés de seleção.

TOCILIZUMABE ASSOCIADO A METILPREDNISOLONA

OBSERVACIONAL TRANSVERSAL \ *ESPANHA*

O estudo tem como objetivo analisar a sobrevida dos pacientes tratados com tocilizumabe associado a metilprednisolona. O regime de tratamento proposto foi tocilizumab administrado em dose única de 400 mg para aqueles pacientes que apresentavam um dos seguintes critérios: $PaO_2/FiO_2 < 300$, SpO2<92 (ar ambiente), taquipneia e alta concentração de ferritina. A metilprednisolona foi associada posteriormente no regime de 250 mg administrada por via intravenosa diariamente no primeiro dia, seguido de 40 mg a cada 12 horas por mais 4 dias. O tratamento desses pacientes foi comparado em dois momentos diferentes: antes e depois do início da metilprednisolona. O *endpoint* primário foi a mortalidade hospitalar por todas as causas. Foram avaliados 72 pacientes diagnosticados com pneumonia por SARS-CoV-2 confirmado por RT-PCR, tratados com tocilizumabe, dos quais 77,8% (56 casos) também receberam tratamento com metilprednisolona. A média de idade foi de 67,5 anos (61–76.7) e 45 (62,%) eram do gênero masculino. Hipertensão foi a comorbidade mais prevalente (43; 59,7%). Ambos os grupos não apresentaram diferenças em relação a comorbidades, características radiológicas ou dados laboratoriais. O principal tratamento recebido pelos pacientes foi a combinação de hidroxicloroquina e azitromicina (94,4%). Em relação à evolução dos pacientes, foi observado que 59,7% foram internados em UTI. A mortalidade geral dos casos foi de 29,2%. A metilprednisolona administrada em pacientes tratados com tocilizumabe reduz o risco de morte (razão de risco 0,20, IC 95% 0,08–0,47, *p* < 0,01). Os autores afirmam que este estudo tem sérias limitações, pois é um estudo observacional de centro único e não é um estudo randomizado. No entanto, observaram um efeito na

sobrevida sem efeitos adversos notáveis atribuídos à dose e duração do tratamento proposto, porém esse dados devem ser confirmados por ensaios clínicos randomizados.[9]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Trata-se de uma carta ao editor descrevendo os resultados de um estudo observacional. Dessa forma, de acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies* 7/8 critérios foram contemplados. Apesar dos autores alertarem que há limitações no estudo, não consideraram que outros tratamentos ainda foram administrados na população estudada, o que pode influenciar na análise feita.

HIDROXICLOROQUINA

TRANSVERSAL \ *ITÁLIA*

Foi demonstrado em estudos *in vitro* que a cloroquina (CQ) e a hidroxicloroquina (HCQ) inibem o SARS-CoV-2. Desta forma, realizou-se um estudo para avaliar o efeito do uso da HCQ para doenças subjacentes,quanto à infecção por SARS-CoV-2. A partir de contato telefônico com os pacientes, foi aplicado um questionário (idade, doença, dose da HCQ, período de tratamento, presença de sintomas respiratórios ou febre, contato com pessoas com sintomas respiratórios e febre, contato com pacientes com a COVID-19 e toxicidade relacionada ao uso de HCQ). Foram contatados 66 pacientes, 30 com doença dermatológica (artrite soronegativa, lúpus eritematosos sistêmicos, esclerose sistêmica, doença indiferenciada do tecido conjuntivo) dos quais 22 são do sexo feminino, a média de idade foi de 55.5 anos, e a mediana do tempo em uso de HCQ foi de 14,2 meses (intervalo: 3–36). Foram 35 pacientes com doenças reumáticas (alopecia androgenética, lúpus eritematoso discoide, alopecia por fibrose frontal, líquen planopilar, artrite reumatoide), dos quais 30 são do sexo feminino, a média de idade foi de 46,1 anos e a mediana do tempo em uso de HCQ foi de 50,1 meses (intervalo: 2–240). Dos resultados, obteve-se que 65/66 (98,4%) dos pacientes em tratamento com a HCQ não desenvolveu os sintomas da COVID-19 nos últimos dois meses. Entre os 66 pacientes, o tratamento foi bem tolerado, sem eventos adversos relacionados; apenas 2 pacientes descreveram um breve episódio de deficiência visual. Nenhum paciente em tratamento com a HCQ desenvolveu sintomas consistentes com a COVID-19, embora a Itália, no momento do estudo, estava classificada como o terceiro país mais infectado do mundo. Os autores trazem que a HCQ possui propriedades imunomoduladoras e bom perfil de evento adverso. Assim, pode contribuir para a supressão da síndrome de liberação de citocinas através de vários mecanismos, incluindo (1) redução da ativação e diferenciação de células T, (2) diminuição da produção de citocinas pelas células T e células B (IL-1 e 6 e fator de necrose tumoral) e (3) atenuação da ativação das vias de sinalização pró-inflamatória. A HCQ oferece melhor perfil de segurança e menor interação com outros fármacos de uso concomitante em relação a CQ. Por fim, concluem que são necessários estudos com um número amostral maior que avaliem o efeito protetor à infecção por SARS-CoV-2 em pacientes em uso de HCQ.[10]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies*, 4/8 foram contemplados e 1/8 critério foi não aplicável. A exposição não foi mensurada de forma válida e confiável, pois os pacientes em uso de HCQ somente relatam que não apresentaram sintomas respiratórios e febre. Não foram realizados testes laboratoriais nestes pacientes para verificar a presença da infecção por SARS-CoV-2, assim como nas possíveis pessoas que esses pacientes possam ter entrado em contato. Um fator de confusão se refere aos sintomas respiratórios e à febre ,os quais podem ser devido a outras doenças respiratórias. Além disso, a ausência da exposição dos pacientes entrevistados com pessoas com a COVID-19, bem como o pequeno tamanho amostral do estudo são fragilidades importantes do mesmo.

ANAKINRA

SÉRIE DE CASOS \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

O objetivo do estudo foi relatar a experiência clínica do uso de anakinra na prevenção da ventilação mecânica (VM) em pacientes com COVID-19, na síndrome de tempestades de citocinas (STC) e insuficiência respiratória hipóxica aguda (IRHA). Nesta série de casos retrospectivos, os pacientes deveriam ter SARS-CoV-2, febre, ferritina > 1.000 ng/mL com um marcador laboratorial adicional de hiperinflamação e IRHA. A IRHA foi definida como necessidade 15 L de oxigênio suplementar via máscara combinada com cânula nasal de 6 L ou uso de ?95% de oxigênio por cânula nasal de alto fluxo. Foram excluídos pacientes com suspeita de infecção bacteriana ou imunossupressores. O anakinra subcutâneo foi iniciado com 100 mg a cada 6 horas e gradualmente, foi diminuído até cessar o uso. O desfecho primário foi a prevenção da VM. Onze dos 14 pacientes que atenderam aos critérios receberam anakinra por um período máximo de 19 dias. Sete dos que iniciaram o anakinra ? 36 horas após o início da IRHA não necessitaram de VM, e todos receberam alta. Quatro pacientes que iniciaram anakinra ?4 dias após o início da IRHA necessitaram de VM. Desses, três pacientes foram extubados (dois tiveram alta hospitalar, um permaneceu hospitalizados) e um morreu. Todos os 3 pacientes que preencheram os critérios, mas não receberam anakinra, necessitaram de VM. Dois foram extubados (1 recebeu alta e 1 permanece hospitalizado) e 1 permanece em VM. Os autores afirmam que os dados sugerem que o anakinra pode ser benéfico em pacientes com COVID-19 com evidência de STC, quando administrado precocemente no início da IRHA. Essa seleção de pacientes e a abordagem de tratamento proposta devem ser consideradas para investigação em ensaios clínicos.[11]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Series*, 6 de 10 critérios foram atendidos e um não pode ser avaliado, pois não foi realizada análise estatística. Não há menção se a inclusão dos casos foi completa e consecutiva, tampouco houve detalhamento do local onde o estudo foi conduzido.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136

FAVIPIRAVIR E TOCILIZUMABE

RELATO DE CASO \ *TAILÂNDIA*

Nesse estudo, os autores relatam o caso de um homem transplantado renal diagnosticado com COVID-19. O paciente de 58 anos, que havia recebido o transplante há dois, foi encaminhado para o hospital com febre, náusea, diarreia aquosa e dispneia. O homem também tinha histórico de hipertensão, dislipidemia e diabetes mellitus pós-transplante. O paciente estava em uso de tacrolimo, micofenolato de mofetil (MMF) e prednisolona, como terapia de manutenção imunossupressora. Após o diagnóstico da COVID-19, o favipiravir juntamente com a hidroxicloroquina, azitromicina, darunavir e ritonavir foram iniciados. A dosagem de tacrolimo foi reduzida em 50% e o MMF foi descontinuado. A prednisolona foi continuada com dose de 2,5 mg/dia e levou ao aumento da insuficiência adrenal. A ceftriaxona também foi iniciada na profilaxia para infecção bacteriana concomitante. No segundo dia da admissão, ele necessitou de oxigenoterapia para manter a oxigenação adequada. No sexto dia, o nível de IL-6 aumentou para 569 pg/mL, e uma dose única de 8 mg/kg de tocilizumabe (TCZ) foi administrada. No quarto dia após de TCZ, a oxigenoterapia foi interrompida. A infiltração diminuiu significativamente na radiografia de tórax. Depois que os sintomas foram melhorados, o MMF foi reintroduzido após a recuperação da linfopenia e a COVID-19 não foi detectada. Os autores concluem que a terapia antiviral, particularmente com favipiravir, em combinado com a diminuição da imunossupressão e bloqueio da IL-6 forneceu resultados favoráveis neste relato de caso.[12]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 05/08 critérios foram atendidos. O paciente foi medicado por diversos fármacos concomitantemente, impossibilitando descrever o impacto deles na melhora dos sintomas. Além disso, eventos adversos não foram relatados.

HEPARINA

REVISÃO NARRATIVA \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA E NEPAL*

A COVID-19 tem sido associada a um risco aumentado de doenças arteriais e doenças tromboembólicas venosas (TEV). Pensa-se que eventos aumentados de TEV na COVID-19 sejam causados por imobilização, inflamação excessiva e coagulação intravascular difusa. Dado o alto risco de TEV em pacientes críticos com COVID-19, a profilaxia adequada para TEV parece ser uma parte importante do manejo desses pacientes. Muitos pacientes críticos estão associados a menores taxas de mortalidade quando tratados com heparina ou heparina de baixo peso molecular, deste modo, os autores sugerem que todos os pacientes com COVID-19 gravemente doentes sejam submetidos a tromboprofilaxia. Embora o uso tromboprofilático em dose padrão em pacientes hospitalizados seja aceitável, a alta incidência relatada de TEV (25–31%) sugere que doses mais altas, isto é, 0,5 mg/kg de heparina duas vezes ao dia, podem ser mais apropriadas. Dado que a trombocitopenia em pacientes com COVID-19 pode ser menos profunda do que em outras síndromes de sepse, é provável que a anticoagulação profilática seja viável. Os autores sugerem que enquanto são necessários estudos adicionais, uma profilaxia de duração prolongada para 4–6 semanas pode ser razoável para alguns pacientes, como aqueles com fatores de risco adicionais ou coagulopatia persistente na ausência de contraindicações à terapia anticoagulante.[13]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramentas disponíveis para avaliar revisões narrativas. Trata-se de uma pequena revisão sobre doenças tromboembólicas venosas associadas à COVID-19. Os autores não detalham como e onde buscaram os estudos e se utilizaram critérios de inclusão. Os dados dos estudos incluídos foram bem detalhados , com a avaliação crítica feita pelos autores. Apesar dos relatos positivos do uso da heparina, os autores reiteram a importância de mais estudos para confirmar o uso dessa terapia em doenças TEV associadas à COVID-19.

DROGAS ANTIRREUMÁTICAS

REVISÃO NARRATIVA \ *ÍNDIA*

Os autores nesta revisão da literatura descrevem sobre a estratificação de risco de pacientes com distúrbios reumáticos, a segurança de vários medicamentos antirreumáticos e o papel de vários medicamentos prescritos pelos reumatologistas para o manejo da COVID-19. A estratificação de risco, baseada em escores, poderá ser útil na tomada de decisões terapêuticas, como auto-isolamento, continuação ou início da terapia imunossupressora. Sabe-se que as infecções virais precipitam e provocam doenças reumáticas, mas uma interrupção repentina de agentes imunossupressores também pode causar crises dessas doenças. Portanto, os pacientes não devem parar ou reduzir a dose dos agentes imunossupressores. Da mesma forma, pacientes em uso de esteroides a longo prazo não devem interrompê-los abruptamente. Em caso de infecção ativa por SARS-CoV-2, como em qualquer outra infecção, a terapia imunossupressora pode ser interrompida temporariamente. Sobre o uso de anti-inflamatórios não esteroides (ANES), até que surjam mais referências clínicas a respeito do uso de ANES, deve-se ter cautela no uso do ibuprofeno nesse grupo de pacientes com doenças reumáticas. Sobre o uso de esteroides, em resultado de uma metanálise, observou-se que não houve um aumento significativo nas taxas de infecção entre os pacientes que tomavam doses baixas de corticosteróides (≤ 7,5 mg de prednisolona por dia) em comparação com aqueles que não tomavam esteroides sistêmicos. Sobre os medicamentos antirreumáticos modificadores da doenças, a interrupção dos agentes imunossupressores acarreta um risco de surtos da doença e, portanto, não é recomendada. Caso os pacientes com doença reumática desenvolvam a COVID-19, a medicação imunossupressora deve ser suspensa até que se recuperem da infecção ativa. Contudo, os pacientes podem iniciar ou continuar a hidroxicloroquina e sulfassalazina, mesmo durante a infecção ativa. Observa-se que alguns dos medicamentos antirreumáticos comumente usados foram propostos como possíveis agentes terapêuticos na COVID-19 e o manejo do uso deste medicamentos somente poderá ser realizado quando os resultados de diversos estudos em andamento estiverem disponíveis. Por fim, os autores concluem que a interrupção do tratamento não deve ser tomada por medo e deve haver uma tomada de decisão compartilhada em consulta com o paciente.[14]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramentas para avaliar a qualidade metodológica de revisões narrativas. A revisão foi bem descrita com um apanhado de estudos com medicamentos antirreumáticos em andamento e os resultados já alcançados de estudos observacionais e de revisões com metanálise. Além disso, os autores descrevem de forma clara a estratégia de busca com as palavras-chave e as bases em que os artigos foram selecionados.

REFERÊNCIAS

1. Chauhan G, Madou MJ, Kalra S, Chopra V, Ghosh D, Martinez-Chapa SO. **Nanotechnology for COVID-19: Therapeutics and Vaccine Research**. ACS Nano [Internet]. 2020 Jun 22; Available from: https://doi.org/10.1021/acsnano.0c04006
2. Colpani V, Stein C, Marcolino MAS, Pagano CGM, Gräf DD, Matuoka JY, *et al.* **Corticoides para infecção por SARS-CoV-2 (Covid-19) Revisão sistemática rápida**. Disponível em: https://oxfordbrazilebm.com/index.php/2020/05/18/corticoides-para-infeccao-por-sars-cov-2-covid-19-revisao-sistematica-rapida/. Acessado em 01 de Julho de 2020
3. Gräf DD, Stein C, Pagano CGM, Matuoka JY, Medeiros FC, Brito GV, *et al.* **Tocilizumabe para infecção por SARS-CoV-2 (COVID-19) Revisão sistemática rápida**. 2020 Disponível em: https://oxfordbrazilebm.com/index.php/2020/06/30/tocilizumabe-para-pacientes-com-covid-19/. Acessado em [01/07/2020].
4. Stein C, Falavigna M, Marcolino, MAZ, Pagano CGM, Gräf DD, Matuoka JY, *et al.* **Associação hidroxicloroquina/cloroquina e azitromicina para Covid-19**. Revisão sistemática rápida. Disponível em: https://oxfordbrazilebm.com/index.php/2020/06/02/associacao-hidroxicloroquina-cloroquina-e-azitromicina-para-covid-19-revisao-sistematica-rapida/. Acessado em [01/07/2020]
5. Davoodi L, Abedi SM, Salehifar E, Alizadeh-Navai R, Rouhanizadeh H, Khorasani G, Hosseinimehr SJ. **Febuxostat therapy in outpatients with suspected COVID-19: A clinical trial**. Int J Clin Pract. 2020 Jun 30:e13600. doi: 10.1111/ijcp.13600.
6. Deftereos SG, Giannopoulos G, Vrachatis DA, Siasos GD, Giotaki SG, Gargalianos P, *et al.* **Effect of Colchicine vs**. Standard Care on Cardiac and Inflammatory Biomarkers and Clinical Outcomes in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019: The GRECCO-19 Randomized Clinical Trial. JAMA Netw Open. 2020 Jun 1;3(6):e2013136. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.13136.
7. Mazzanti A, Briani M, Kukavica D, *et al.* **Association of Hydroxychloroquine with QTc Interval in Patients**. Circulation Aha (2020) Doi: https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048476
8. Ferreira A, Oliveira-e-Silva A, Bettencourt P. **Chronic treatment with hydroxychloroquine and SARS-CoV-2 infection**. medRxiv [Internet]. 2020 Jan 1;2020.06.26.20056507. Available from: http://medrxiv.org/content/early/2020/06/29/2020.06.26.20056507.abstract
9. Sanz Herrero F, Puchades Gimeno F, Ortega García P, Ferrer Gómez C, Ocete Mochón, García Deltoro M. **Methylprednisolone added to tocilizumab reduces mortality in SARS-CoV-2 pneumonia: an observational study**. J Intern Med. 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1111/joim.13145
10. Vastarella M, Patrì A, Annunziata M, Cantelli M, Nappa P, Marco T, *et al.* **Can hydroxychloroquine be useful in the prevention of COVID-19? An Italian survey in dermatological and rheumatological patients already under treatment**. J Am Acad Dermatol. 2020 May 1; DOI:10.1016/j.jaad.2020.04.136
11. Navarro-Millán I, Sattui SE, Lakhanpal A, Zisa D, Siegel CH, Crow MK. **Use of anakinra to prevent mechanical ventilation in severe COVID-19: a case series**. Arthritis Rheumatol. 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1002/art.41422
12. Thammathiwat T, Tungsanga S, Tiankanon K, *et al.* **A Case of Successful Treatment of Severe COVID-19 Pneumonia with Favipiravir and Tocilizumab in Post-kidney Transplant Recipient**. Transplant Infectious Disease (2020). Doi: https://doi.org/10.1111/tid.13388

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília - DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136

13. Aryal MR, Gosain R, Donato A, *et al.* **Venous Thromboembolism in COVID-19: Towards an Ideal Approach to Thromboprophylaxis, Screening, and Treatment**. Current Cardiology Reports (2020) 22:52. Doi: https://doi.org/10.1007/s11886-020-01327-9

14. Chattopadhyay A, Mishra D, Sharma V, K Naidu G, Sharma A. **Coronavirus disease-19 and rheumatological disorders: A narrative review**. Indian J Rheumatol [Internet]. 2020 Jun 1;15(2):122–9. Available from: http://www.indianjrheumatol.com/article.asp?issn=0973-3698

15. Brasil. **Ministério da Saúde**. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Boletim Ética em Pesquisa – Edição Especial Coronavírus (Covid-19). CONEP/CNS/MS. 2020, 28:página 1-página 71.

ESTRATÉGIA DE BUSCA:

CITAÇÃO

BRASIL. Departamento de Ciência e Tecnologia. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Ministério da Saúde. **Informe Diário de Evidências – COVID-19 (2 de julho de 2020)**. 2020.

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados na base ClinicalTrials.gov.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
1	NCT04454307/Egito	Analgésico narcótico	Tramadol	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	01/07/2020	Tanta University
2	NCT04453488/Espanha	Vacina	RUTI® (bacilos Mycobacterium tuberculosis inativados por calor, fragmentados, purificados e lipossomos)	Placebo	Ainda não recrutando	01/07/2020	Pere-Joan Cardona; Fundación Institut Germans Trias i Pujol
3	NCT04454398/País não declarado	Produto biológico	STI-1499 (anticorpo monoclonal que tem como alvo a proteína spike)	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	01/07/2020	Sorrento Therapeutics, Inc.
4	NCT04453371/País não declarado	Anticoagulante	ativador de tecido plasminogênio	Placebo	Ainda não recrutando	01/07/2020	Nego*vsky* Reanimatology Research Institute; Sklifoso*vsky* Institute of Emergency Care
5	NCT04453384/França	Produto biológico	XAV-19 (anticorpos policlonais humanizados anti-SARS-CoV-2)	Placebo	Ainda não recrutando	01/07/2020	Nantes University Hospital; BPIfrance; Xenothera SAS
6	NCT04453852/Austrália	Vacina	vacina para COVID-19 (Proteína de pico recombinante COVID19 com adjuvante Advax-SM)	Placebo	Recrutando	01/07/2020	Vaxine Pty Ltd; Central Adelaide Local Health Network Incorporated

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136 | MINISTÉRIO DA SAÚDE | PÁTRIA AMADA BRASIL

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
1	22/03/2020	Avaliação da segurança e eficácia clínica da Hidroxicloroquina associada à azitromicina em pacientes com pneumonia causada por infecção pelo vírus SARS-Cov2 — Aliança COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
2	23/03/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes hospitalizados com síndrome respiratória grave no âmbito do novo Coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado.	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE
3	25/03/2020	Estudo aberto, controlado, de uso de hidroxicloroquina e azitromicina para prevenção de complicações em pacientes com infecção pelo novo coronavírus (COVID-19): Um estudo randomizado e controlado	Associação Beneficente Síria
4	26/03/2020	Um estudo internacional randomizado de tratamentos adicionais para a COVID-19 em pacientes hospitalizados recebendo o padrão local de tratamento. Estudo Solidarity	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas –
5	01/04/2020	Avaliação de Protocolo de Tratamento COVID-19 com associação de Cloroquina/Hidroxicloroquina e Azitromicina para pacientes com pneumonia	Hospital São José de Doenças Infecciosas — HSJ/ Secretaria de Saúde Fortaleza
6	01/04/2020	Desenvolvimento de vacina para SARS-CoV-2 utilizando VLPs	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
7	03/04/2020	Aliança COVID-19 Brasil III Casos Graves — Corticoide	Associação Beneficente Síria
8	03/04/2020	Estudo Clínico Fase I com células mesenquimais para o tratamento de COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
9	03/04/2020	Protocolo de utilização de hidroxicloroquina associado a azitromicina para pacientes com infecção confirmada por SARS-CoV-2 e doença pulmonar (COVID-19)	Hospital Brigadeiro UGA V-SP
10	04/04/2020	Ensaio clínico randomizado para o tratamento de casos moderados a graves da doença causada pelo novo coronavírus-2019 (COVID-19) com cloroquina e colchicina	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
11	04/04/2020	Ensaio Clínico Pragmático Controlado Randomizado Multicêntrico da Eficácia de Dez Dias de Cloroquina no Tratamento da Pneumonia Causada por SARS-CoV2	CEPETI — Centro de Estudos e de Pesquisa em
12	04/04/2020	Plasma convalescente como alternativa terapêutica para o tratamento de	Sociedade Benef. Israelita Bras. –
13	04/04/2020	Ensaio clínico utilizando N-acetilcisteína para o tratamento de síndrome respiratória aguda grave em pacientes com Covid-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
14	04/04/2020	Suspensão dos bloqueadores do receptor de angiotensina e inbidores da enzima conversora da angiotensina e desfechos adversos em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus	Instituto D'or de Pesquisa e Ensino
15	04/04/2020	Estudo clínico randomizado, pragmático, aberto, avaliando Hidroxicloroquina para prevenção de hospitalização e complicações respiratórias em pacientes ambulatoriais com diagnostico confirmado ou presuntivo de infecção pelo (COVID-19) — Coalizão Covid-19 Brasil V — Pacientes não Hospitalizados	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
16	05/04/2020	Ensaio clinico randomizado, duplo cego e controlado por placebo para avaliar eficácia e segurança da hidroxicloroquina e azitromicina versus placebo na negativação da carga viral de participantes com síndrome gripal causada pelo SARS-CoV2 e que não apresentam indicação de hospitalização	Hospital Santa Paula (SP)
17	08/04/2020	Estudo prospectivo, não randomizado, intervencional, consecutivo, da combinação deHidroxicloroquina e Azitromicina em pacientes sintomáticos graves com a doença COVID-19	Hospital Guilherme Alvaro — Santos — SP
18	08/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, monocêntrico, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação àazitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) causada pelovírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
19	08/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes com comorbidades, sem síndrome respiratória grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
20	08/04/2020	Quimioprofilaxia com cloroquina em população de alto risco para prevenção de infecções por SARS-CoV-2/gravidade da infecção. Ensaio clínico randomizado de fase III	Instituição Instituto René Rachou/
21	11/04/2020	Uso de plasma de doador convalescente para tratar pacientes com infecção grave pelo SARS-CoV-2 (covid-19)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP
22	14/04/2020	Novas Estratégias Terapêuticas em Pacientes com Pneumonia Grave Induzida por Sars-Cov-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
23	14/04/2020	Ensaio clínico de prova de conceito, multicêntrico, paralelo, randomizado e duplo-cego para avaliação da segurança e eficácia da nitazoxanida 600 mg em relação ao placebo no tratamento de participantes da pesquisa com COVID-19 hospitalizados em estado não crítico	Hospital Vera Cruz S. A.
24	14/04/2020	Novo esquema terapêutico para falência respiratória aguda associada a pneumonia em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
25	14/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação à azitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) de intensidade leve causada pelo vírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
26	16/04/2020	Impacto do uso de medicações antirretrovirais e da cloroquina sobre a ocorrência e gravidade de	Hospital das Clínicas da Faculdade
27	17/04/2020	Uso de plasma convalescente submetido à inativação de patógenos para o tratamento de pacientes com COVID-19 grave	Instituto Estadual de Hematologia Arthur Siqueira Cavalcanti — HEMORIO
28	17/04/2020	Plasma convalescente como alternativa de tratamento de casos graves de SARS-CoV-2	Unidade de Hemoterapia e Hematologia Samaritano LTDA.
29	17/04/2020	Hidroxicloroquina e Lopinavir/Ritonavir para melhorar a saúde das pessoas com COVID-19	Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais — PUC MG

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
30	18/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança de succinato sódico de metilprednisolona injetável no tratamento de pacientes com sinais de síndrome respiratória aguda grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE
31	18/04/2020	Estudo clinico de eficácia e segurança da inibição farmacológica de bradicinina para o tratamento de COVID-19	Faculdade de Ciências Medicas — UNICAMP
32	21/04/2020	Avaliação do Uso Terapêutico da Hidroxicloroquina em Pacientes acometidos pela forma Leve da COVID-19: Ensaio Clínico Randomizado	Fundação de Saúde Comunitária de Sinop
33	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo — CTTB
34	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos.	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo LTDA
35	25/04/2020	O Uso da Fototerapia de UVB com Banda Estreita na Prevenção de Infecções Virais Hospitalares durante a Pandemia De COVID-19: Um Ensaio Clínico Randomizado e Aberto	Empresa Brasileira De Serviços Hospitalares – EBSERH
36	25/04/2020	Intervenção Percutânea Cardiovascular Assistida por Robô como Estratégia para Reduzir o Risco de Contaminação Intra-Procedimento Pelo COVID-19 e Outros Vírus Respiratórios – Um Estudo Piloto Para Minimizar a Exposição de Pacientes e Profissionais da Saúde ao Ar Exalado Durante a Intervenção	Hospital Israelita Albert Einstein
37	26/04/2020	Estudo clínico de fase i para o uso de células-tronco mesenquimais em pacientes com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA
38	01/05/2020	Eficácia e segurança do tocilizumabe em pacientes com COVID-19 e preditores de gravidade: ensaio clínico randomizado	Real e Benemérita Associação Portuguesa de Beneficência/SP
39	03/05/2020	Eculizumabe no tratamento de casos graves COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP – HCFMRP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
40	03/05/2020	A utilização da solução de bicarbonato de sódio no combate da disseminação do SARS-CoV-2/ COVID-19 no Brasil.	Universidade Federal do Acre – UFAC
41	03/05/2020	Determinação de fatores de risco, resposta imune e microbioma/viroma na evolução da infecção pelo novo Coronavirus (SARS-CoV-2) em pacientes receptores de transplante de células hematopoiéticas, com neoplasias hematológicas ou tumores sólidos tratados ou não com hidroxicloroquina e/ou tocilizumabe	Fundação Antonio Prudente
42	03/05/2020	O papel do suporte renal agudo precoce no prognóstico dos pacientes com diagnóstico de COVID 19: um ensaio clínico randomizado	Departamento de Clínica Médica
43	05/12/2020	Eficácia de três protótipos de um dispositivo para redução da dispersão por aerolização em atendimentos odontológicos de urgência em tempos de pandemia de SARS-CoV-2: um ensaio clínico randomizado controlado	União Brasileira De Educação e Assistência
44	05/12/2020	Atenção em Saúde Mental por Teleatendimento para Profissionais de Saúde no Contexto da Infecção SARS-CoV-2	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
45	05/12/2020	Plasma convalescente (PCONV) como terapia de prevenção de complicações associadas a infecção por Coronavírus: ensaio clínico randomizado fase 2 comparando eficácia de plasma imune a SARS-CoV-2 versus controle (plasma convencional) em pacientes adultos diagnosticados com COVID-19	Centro de Hematologia e Hemoterapia – HEMOCENTRO
46	05/12/2020	A fotobiomodulação associada ao campo magnético estático é capaz de diminuir o tempo de permanência em UTI de pacientes com COVID-19: Ensaio clínico randomizado, placebo-controlado, triplo-cego	Associação Dr. Bartholomeu Tacchini
47	15/05/2020	O papel de intervenções de saúde teleguiadas durante a pandemia por COVID-19 no controle glicêmico e na atitude frente à doença em pacientes com diabetes mellitus: um ensaio clínico randomizado	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
48	15/05/2020	Ventilador Eletropneumático FRANK 5010	Fundação Universidade de Caxias do Sul – FUCS/RS

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
49	16/05/2020	Estudo de intervenção para avaliação diagnóstica baseada em aspectos clínicos, virológicos e abordagem terapêutica escalonada e multimodal na COVID-19 em pacientes transplantados de órgãos sólidos.	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
50	16/05/2020	Estudo aberto de uso de tocilizumabe em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo associada ao COVID-19: Estudo fase II	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
51	16/05/2020	Estudo controlado de fase iib, duplo cego e randomizado para avaliar eficácia e segurança da ivermectina em pacientes com síndrome respiratória aguda grave durante a pandemia de COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina – S. J. do Rio Preto
52	19/05/2020	Avaliação do uso de ivermectina associado a losartana para profilaxia de eventos graves em pacientes com doença oncológica ativa e diagnóstico recente de COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina
53	20/05/2020	Imunoterapia passiva como alternativa terapêutica de tratamento de pacientes com a forma grave de COVID-19.	Fund. Centro Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais
54	20/05/2020	Plasma Convalescente para Pacientes Críticos com COVID-19	União Oeste Paranaense de Estudos e Combate ao Câncer
55	21/05/2020	Ensaio clínico fase 2 para comparar a eficácia e segurança de diferentes doses de Ivermectina em pacientes com diagnóstico de infecção pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2)	Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
56	22/05/2020	Suplementação com vitamina d em pacientes com COVID-19: ensaio clínico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
57	23/05/2020	Anticorpos na terapia da COVID-19: estudo clínico de fase IIa com plasma de convalescentes e geração anticorpos monoclonais humanos	Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília – UNB
58	23/05/2020	Utilização de células mesenquimais no tratamento de pacientes com síndrome respiratória aguda grave decorrente da SARS-CoV-2	Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR
59	23/05/2020	Plasma convalescente para tratamento de pacientes graves com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília - DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
60	23/05/2020	EFC16844 – Um estudo adaptativo, fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e segurança do sarilumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19	Fundação Faculdade Regional de Medicina S. J. Rio Preto
61	23/05/2020	Uso do radioisótopo Cobre-64 como um agente teranóstico em pacientes afetados por pneumoniapor COVID-19 em estágio inicial e moderado	Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
62	24/05/2020	Utilização do plasma de doadores convalescentes como estratégia terapêutica da COVID-19 no estado do Pará	Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará – Fundação HEMOPA
63	24/05/2020	Desenvolvimento de testes sorológicos nacionais (point-of-care e ELISA) para COVID-19	Universidade Federal de Pelotas
64	25/05/2020	Avaliação da Eficácia e Segurança das Células-Tronco Mesenquimais NestaCell® no tratamento de pacientes hospitalizados infectados pelo vírus SARS-CoV-2 (COVID-19).	Hospital Vera Cruz S. A.
65	25/05/2020	Ensaio clínico randomizado aberto para comparação do efeito do tratamento com cloroquina ou hiroxicloroquina associadas à azitromicina na negativação viral do SARS-CoV-2 em pacientes internados (CLOVID-2 BH)	Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais
66	25/05/2020	Uso de hidroxicloroquina e azitromicina na abordagem de pacientes com grave acometimento pulmonar por SARS-CoV-2	Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo – SES/SP
67	25/05/2020	Estudo de coorte com pacientes suspeitos e/ou confrmados de COVID-19 em tratamento por hidroxicloroquina e azitromicina	Secretaria Municipal de Saúde de Palmeira das Missões – RS
68	25/05/2020	Plasma convalescente para tratamento de pacientes graves com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – HCPA/UFRGS
69	25/05/2020	Utilização de células mesenquimais no tratamento de pacientes com síndrome respiratória aguda grave	Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR.
70	26/05/2020	Tratamento de pacientes com COVID-19 com transfusão de plasma convalescente: Estudo multicêntrico, aberto, randomizado e controlado	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília - DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
71	26/05/2020	Estudo de prevalência do Coronavirus (COVID-19) na população de doadores de sangue do centro estadual de hemoterapia e hematologia hemoes e coleta de plasma convalescente para uso no tratamento de pacientes com COVID-19	Secretaria de Estado da Saúde
72	27/05/2020	Tratamento com Angiotensina (1,7) em pacientes COVID-19: estudo ATCO	ANGITEC PESQUISA, SERVICOS E DESENVOLVIMENTO LTDA
73	29/05/2020	Ensaio clínico randomizado para avaliação da estratégia de anticoagulação plena em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus (SARS-CoV2) – COALIZAO ACTION (ACTION – AntiCoagulaTIon cOroNavirus)	SOCIEDADE BENEF ISRAELITABRAS HOSPITAL ALBERT EINSTEIN
75	30/05/2020	O uso de Extrato de Própolis Verde Brasileiro (EPP-AF) em pacientes acometidos por COVID-19: um estudo clínico piloto, aberto, randomizado.	Hospital São Rafael S.A
76	30/05/2020	Homeopatia para o tratamento da COVID-19 na atenção primária	Unidade Saúde-Escola
77	30/05/2020	COVID 19 e secreção vaginal	Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP/EPM
78	31/05/2020	Tomografia de coerência óptica para avaliação de síndrome trombo-inflamatória obstrutiva dos vasos pulmonares microvasculares em pacientes com COVID-19: um estudo exploratório.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
79	01/06/2020	Efeitos do uso precoce da nitazoxanida em pacientes com COVID-19	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
80	01/06/2020	Uso de Plasma Convalescente como alternativa no tratamento de Pacientes Críticos diagnosticados com COVID-19	Instituto Paranaense de Hemoterapia e Hematologia S.A.
81	03/06/2020	Plasma de Convalescente para COVID-19	Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino
82	03/06/2020	Uso de difosfato de cloroquina, associada ou não com azitromicina, para manejo clínico de pacientes com suspeita de infecção pelo novo coronavirus (COVID-19), acompanhados em um programa de referência para cuidados domiciliares.	Hospital da Baleia/Fundação Benjamin Guimarães

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
83	02/06/2020	Estudo multicêntrico da prática integrativa e complementar de ozonioterapia em pacientes internados com COVID 19	Associacao Brasileira de Ozonioterapia
84	02/06/2020	Avaliação de Eficácia da Metilprednisolona e da Heparina em pacientes com pneumonia por COVID-19: Um estudo fatorial 2 x 2 controlado e randomizado	Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino
85	02/06/2020	Estudo controlado de fase IIB, duplo cego e randomizado para avaliar eficácia e segurança do naproxeno em comparação a placebo em associação a azitromicina ou levofloxacina em pacientes com síndrome respiratória aguda grave durante a pandemia de COVID-19.	Fundacao Faculdade Regional de Medicina – S. J. do Rio Preto
86	02/06/2020	Vesículas extracelulares de células mesenquimais no tratamento da falência respiratória aguda associada a COVID-19: ensaio clínico duplo-cego randomizado	Faculdade de Medicina – UFRJ
87	02/06/2020	Ventilador de Exceção para a Covid-19 – UFRJ (VExCO)	Hospital Universitário
88	02/06/2020	Estudo piloto prospectivo, braço único, de intervenção com transfusão de plasma de doadores convalescentes de COVID-19 em pacientes portadores de infecção grave por SARS-CoV-2.	Instituto de Ensino e Pesquisas São Lucas – IEP – São Lucas
89	04/06/2020	Estudo controlado randomizado de fase III para determinar a segurança, eficácia e imunogenicidade da vacina ChAdOx1 nCoV-19 não replicante.	Universidade Federal de São Paulo
90	04/06/2020	Estudo clínico para infusão de plasma convalescente no tratamento de pacientes com coronavírus (COVID-19) no estado da Paraíba	Hospital Universitário Lauro Wanderley/UFPB
91	08/06/2020	Efetividade da administração de peróxido de hidrogênio na forma de gargarejo e spray nasal como tratamento auxiliar de pacientes suspeitos e infectados com SARS-CoV-2	Universidade de Passo Fundo
92	08/06/2020	Eficácia da suplementação de vitamina D no tempo de internação e uso de ventilação mecânica empacientes hospitalizados com COVID-19: ensaio clínico randomizado duplo-cego	Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro-UNIRIO
93	08/06/2020	Estudo aberto do uso de plasma convalescente em indivíduos com COVID-19 grave.	Departamento de Bioquímica- Universidade Federal do Rio Grande do Norte- UFRN

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
94	08/06/2020	Terapia antitrombótica para melhoria das complicações do COVID-19 (ATTACC).	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo- HCFMUSP
95	06/06/2020	Produção de insumos e desenvolvimento de novas tecnologias para diagnóstico molecular e imunológico de COVID-19	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
96	10/06/2020	Ensaio clínico multicêntrico, prospectivo, randomizado para avaliação do uso de hidroxicloroquina ± azitromicina ou imunoglobulina em pacientes com insuficiência respiratória por COVID-19 nos Hospitais Universitários Federais da Rede Ebserh	Empres Brasileira de Serviços Hospitalares- EBSERH
97	10/06/2020	Estudo de prevalência de tromboembolismo venoso, preditores de prognóstico e tromboprofilaxia farmacológica na COVID-19	Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP
98	13/06/2020	Validação clínica de respirador de propulsão mecânica para uso em pacientes do Hospital das Clínicas da FMUSP para posterior utilização nas UTI's de pacientes acometidos pela doença COVID-19, que necessitam de assistência respiratória mecânica	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
99	13/06/2020	Ensaio Clínico randomizado, duplo cego, placebo controlado sobre os efeitos do tratamento farmacológico na transmissibilidade do SARS-CoV-2 e na melhora clínica da Covid-19	Universidade Federal de Pernambuco- UFPE
100	13/06/2020	Anticorpos recombinantes: uma promissora imunoterapia contra a pandemia COVID-19	Fundação Oswaldo Cruz
101	13/06/2020	Hidroxicloroquina associada ao zinco como tratamento profilático de profissionais de saúde envolvidos nos casos suspeitos ou confirmados da COVID-19	Universidade Federal do Ceará/PROPESQ
102	15/06/2020	Um Estudo de Fase 1B, Duplo-cego, Controlado por Placebo, de Variação de Dose para Avaliar a Segurança, Farmacocinética, e Efeitos Anti-Virais de Galidesivir Administrado Via Infusão Intravenosa aos Participantes com Febre Amarela ou COVID-19. Protocolo BCX4430-108/DMID 18-0022.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
103	15/06/2020	Hidroxicloroquina associada ao zinco como tratamento profilático de profissionais de saúde envolvidos nos casos suspeitos ou confirmados da COVID-19.	Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação Universidade Federal do Ceará (PROPESQ/UFC)

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília - DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
104	15/06/2020	Ensaio Clínico randomizado, duplo cego, placebo controlado sobre os efeitos do tratamento farmacológico na transmissibilidade do SARS-CoV-2 e na melhora clínica da Covid-19	Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)
105	18/06/20	Uso de BCG como prevenção de COVID-19 em prossionais de saúde	Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
106	18/06/20	Estudo de Fase 2, Aberto, Randomizado de Eficácia e Segurança de Acalabrutinibe com os Melhores Cuidados de Suporte Versus os Melhores Cuidados de Suporte em Participantes de Pesquisa Hospitalizados com COVID-19.	Associação Beneficente Síria – São Paulo (SP)
107	18/06/20	Utilização da enoxaparina em dose anticoagulante em pacientes hospitalizados com síndrome respiratória aguda grave por COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
108	18/06/20	Estudo internacional, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e a segurança da dapagliflozina na insuficiência respiratória em pacientes com COVID-19 - DARE19	Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Albert Einstein
109	22/06/20	Estudo multicentrico da prática integrativa e complementar de ozonioterapia em pacientes ambulatoriais com COVID 19	Associação Brasileira de Ozonioterapia (Aboz)
110	22/06/20	Efetividade terapêutica do plasma de convalescente de COVID-19 produzido pelo HEMOPE: Um ensaio clínico multicêntrico, randomizado e controlado	Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Pernambuco – FCM/UPE
111	22/06/20	Uso de plasma convalescente em portadores de COVID-19	Secretaria Estadual de Saúde de Goiás Hemocentro Coordenador Estadual de Goiás Dr. Nion Albernaz (SES – GO/Hemogo)
112	22/06/20	Uso de ANTI-IL17 em pacientes com síndrome respiratória aguda grave (SRAG) associada a COVID-19	Fundação de Desenvolvimento da Pesquisa Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
113	22/06/20	Estudo Randomizado Duplo-cego de Ruxolitinibe em pacientes com Síndrome de Desconforto Respiratório Agudo por SARS-COV-2	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
114	22/06/20	Estudo de Fase 2, Multicêntrico, Prospectivo, Randomizado, Duplo-Cego, Controlado por Placebo para Avaliar a Segurança e a Eficácia de ANG-3777 em Pacientes Hospitalizados com Pneumonia por COVID-19 Confirmada.	Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Atualizações constantes sobre os ensaios clínicos aprovados pela CONEp podem ser encontradas no endereço acessado pelo código ao lado.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972